

氏 名	山本 圭一
学 位 の 種 類	博士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 5715 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	フルオロジェイド B はアルツハイマー病患者やモデルマウス脳での変性神経細胞のマーカーとして有用である
論文審査委員	主 査 森 啓 教授                      副 査 三木 隆己 教授 副 査 若狭 研一 教授

## 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】フルオロジェイド B はアルツハイマー病患者やモデルマウス脳での変性神経細胞のマーカーとして有用であるかを検討した。

【対象】フルオロジェイド B はカイニン酸処理したラットの変性神経細胞を染めるという報告や遺伝子改変マウスでの反応性グリア細胞のマーカーとしての報告は今までにあった。しかし、アルツハイマー病モデルマウス (Tg2576 マウス) やアルツハイマー病患者脳への応用についての知見は乏しかった。一方で神経細胞特異的抗体である anti-Neuronal Nuclei (anti-NeuN) は、健康な神経では濃く染まるが、脳虚血や低酸素、外傷のような神経の生存を脅かすような状況下では、染色性が減弱すると言われている。そこで、フルオロジェイド B、および anti-NeuN で二重染色することで、神経細胞の状態により染め分けられるかをアルツハイマー病モデルマウス、非遺伝子組み換えマウス、及びアルツハイマー病患者脳切片の脳切片で確認した。

【方法】上記対象切片を、フルオロジェイド B および正常神経細胞と結合する特異的抗体 anti-NeuN を用いて二重染色した。

【結果】フルオロジェイド B ではマウスおよびヒトの皮質や海馬で神経細胞が染色され、しかも anti-NeuN で染まる正常神経細胞とは共局在しなかった。また、anti-NeuN で染まる正常神経細胞の数が減っている領域ほど、フルオロジェイド B で染まる神経細胞は増えていた。

【結論】フルオロジェイド B は、マウスおよび人でも anti-NeuN で染色されない変性神経細胞を染めるのに有用であることが分かった。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アルツハイマー病 (AD) の脳病態は、細胞脱落、神経原線維変化、老人斑の三つの脳病理変化が特徴とされている。細胞脱落は、ニューロンの細胞死であり、脳画像による診断にも現れる脳組織の萎縮の原因と考えられている。本研究では、未だ不明な点の多い細胞死に関する病態を組織学的な視点から検討することを目的とした。これまでフルオロジェイド B 色素はカイニン酸処理したラットの変性神経細胞を染めることや遺伝子改変マウスでの反応性グリア細胞のマーカーとしての有用性を議論した報告がなされていた。しかし、アルツハイマー病モデルマウス (Tg2576 マウス) やアルツハイマー病患者脳への応用についての知見は乏しかった。一方で神経細胞特異的抗体である anti-Neuronal Nuclei (anti-NeuN) は、健康な神経では濃く染まるが、脳虚血や低酸素、外傷のような神経の生存を脅かすような状況下では、染色性が減弱すると言われている。そこで本研究では、フルオロジェイド B、および anti-NeuN で二重染色することで、神経細胞の状態により染め分けられるかをアルツハイ

マー病モデルマウス、非遺伝子組み換えマウス、及びアルツハイマー病患者脳切片の脳切片で検討した。

【結果】リポフチンによるバックグラウンドが染色像の評価を障害することがあり、脳組織切片の前処理によって低減させた。その結果、フルオロジェイド B ではマウスおよびヒトの皮質や海馬で異常および死神経細胞が染色され、しかも anti-NeuN で染まる正常神経細胞とは共局在しなかった。また、anti-NeuN で染まる正常神経細胞の数が減っている領域ほど、フルオロジェイド B で染まる神経細胞は増えていることがしめされた。

【結論】フルオロジェイド B は、マウスおよび人でも anti-NeuN で染色されない変性神経細胞を染めるのに有用であることが示唆された。

以上の研究成果は、アルツハイマー病の脳病変の解明に貢献するものであり、博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。